

Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.
Direktor Professor Dr. med. et phil. Thannhauser.

**Experimentelle Untersuchungen und klinische
Beobachtungen über die Wirksamkeit
des Para- und Metasympatols.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwig-Universität zu Freiburg i. Br.

Vorgelegt von

Helene Flecken

aus St. Ahold.

1933

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Professor Dr. med. Rehn.

Referent: Privatdozent Dr. med. Baumann.



Meinen lieben Eltern!

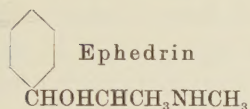
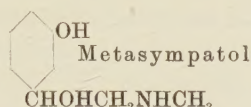
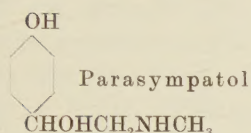
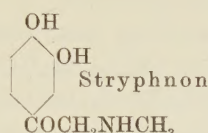
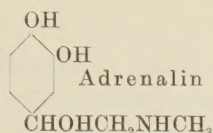
Wegen seiner flüchtigen Wirkung und wegen seiner leichten Zerstörbarkeit im Magen-Darmkanal hat man das Adrenalin durch ähnlich wirkende Körper zu ersetzen versucht. Es wurde eine Reihe neuer Substanzen gefunden, die zwar einen geringeren Wirkungsgrad besitzen als Adrenalin, deren Wirkung jedoch weitaus länger anhält. Eine parenterale Zufuhr ist dabei nicht unbedingt erforderlich, da die Substanzen im Magen-Darmkanal nicht zerstört werden. Von diesen neueren Präparaten haben sich Ephedrin und Ephetonin am meisten eingebürgert.

Ephedrin ist ein Alkaloid aus der *Ephedra vulgaris helvetica*. Ephetonin ist ein synthetisch hergestelltes Racem-Ephedrin. Ephedrin und Ephetonin sind Salze des Phenylpropanolmethylamin, dessen Strukturformel in der Abbildung wiedergegeben ist. Die Wirkungsweise der beiden Substanzen unterscheidet sich qualitativ nur wenig von der des Adrenalins. Die Körper haben den einen Nachteil, daß ihre Wirksamkeit bei wiederholter Anwendung in kurzen Zeitabständen nachläßt.

Eine weitere häufig gebrauchte und dem Adrenalin sehr nahestehende Substanz ist das Stryphnon, ein Methylaminobrenzkatechin (s. Abbildung), das ebenfalls eine länger dauernde Wirkung entfaltet und im Magen-Darmkanal nicht zerstört wird. Im Wirkungsgrad steht es etwas hinter dem Ephedrin zurück.

Ein neues adrenalinähnliches Präparat, bei dem neben der Gefäßwirkung eine erhebliche Herzwirkung zu beobachten ist, ist das Parasympatol, ein Oxyphenylmethylamin, das nach den Untersuchungen von

Trendelenburg u. Kuschinski (1) am Tier weitaus weniger giftig ist als das Adrenalin. Die Autoren fanden, daß Sympatol 60—100mal weniger stark den Blutdruck beeinflußt als Adrenalin. Während man beim Adrenalin eine starke Drucksteigerung im linken Vorhof beob-



Ephetonin = Racem-Ephedrin

Abbildung.

achten kann, ist diese Steigerung beim Sympatol auch dann nicht vorhanden, wenn Gaben gegeben werden, die einen gleichen Blutdruckanstieg hervorrufen. Oft tritt sogar eine Blutdrucksenkung ein. Das Herz bleibt unter Sympatol suffizient oder es wird suffizient, wenn es vorher insuffizient war. Das Adrenalin kann dagegen das Herz nicht suffizient machen. Durch Adrenalin hervorgerufene Herzscheidigungen konnten durch Sympatol behoben werden. Weitere Untersuchungen am Tier wurden von Hochrein u. Keller (2) durchgeführt. Die beiden Autoren fanden, daß Sympatol in seiner Wirksamkeit auf den Blutdruck zwischen Adrenalin und Ephetonin steht. Die Wirkungsdauer ist geringer als die des Ephetonins und größer als die des Adrenalins. Die Giftigkeit ist geringer als bei Adrenalin und Ephetonin. Am Muskel konnten die Autoren eine verstärkte Durchströmung bei erhöhtem Druck nachweisen.

Über die Wirkung des Sympatols beim Menschen berichten zahlreiche Arbeiten (A. Bier 3, Schottmüller 4, Simmel 5, Tiefensee 6 u. a.). In diesen Arbeiten finden sich aber nur klinische Beobachtungen, jedoch keine Ergebnisse, die durch objektive Kreislaufmethoden gewonnen wurden. Es sind nur einige Arbeiten bekannt, die sich mit Blutdruckmessungen nach Verabreichung von Sympatol beschäftigen (Kottlers u. Faust 7).

Um neben den rein subjektiven Beobachtungen ein Maß über die Wirkung des Sympatols auf den Kreislauf des Menschen zu haben, wurde neben dem Blutdruck, der nicht allein als Kriterium für die Brauchbarkeit des Körpers herangezogen werden kann, Minuten- und Schlagvolumen bestimmt.

Zur Ermittlung des Minutenvolumens in kurzen Zeitabständen eignete sich am besten die Broemser'sche Methode. Gewisse Bedenken gegen die Methode, wie beispielsweise die Schwierigkeit der Bestimmung des Aortenquerschnittes, waren belanglos, da nur Vergleiche an derselben Versuchsperson gemacht wurden. Eine Wertung der absoluten Zahlen war damit natürlich nicht möglich. Wir verzichteten auch darauf, der mit der Methode gewonnenen Änderung quantitativ sehr große Bedeutung zuzumessen. Es kam uns im wesentlichen darauf an, die Richtung festzustellen, in der sich das Minutenvolumen verändert und zu sehen, ob ein Einfluß des Präparates auf das Minutenvolumen überhaupt vorhanden ist. Um dabei ganz sicher zu gehen, wurde in einem Teil der Fälle das Minutenvolumen mittels der Azetylenmethode nach Grollman bestimmt. Auf die Zweckmäßigkeit der Anwendung verschiedener Methoden zur Sicherung der Ergebnisse hat Baumann (8) hingewiesen. Die mit den beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse lagen nicht nur stets in der gleichen Richtung, sondern stimmten zumeist auch quantitativ überein. Aus den mit der Broemser'schen Methode gewonnenen Zahlen wurde schließlich auch das Amplitudenfrequenzprodukt berechnet. Die Zahlen zeigen, daß das Amplitudenfrequenzprodukt nicht nur die Veränderungen des Minutenvolumens quantitativ falsch anzeigt, sondern bisweilen auch die Richtungsänderung falsch wiedergibt. Die gleichen Beobachtungen wurden kürzlich von Hartl (9) gemacht.

Vorversuche mit p-Sympatol ergaben zunächst, daß bei Injektion von einer Ampulle, d. h. also von 0,06 g, keine Veränderungen am Kreislauf eintraten, die so groß waren, daß sie außerhalb der Fehlergrenze der Methode lagen. Die injizierten Dosen wurden deswegen auf 0,12–0,4 g gesteigert. Das Ergebnis dieser Versuche findet sich in der Tabelle 1. Die Änderung des Blutdruckes ist unbedeutend und liegt meist innerhalb der Fehlergrenze, auch die Pulsfrequenz zeigt nur geringe Schwankungen. Die Pulszahl bleibt meist gleich oder nimmt etwas ab. Eine geringe Erhöhung der Pulsfrequenz ließ sich nur selten beobachten. Eine Pulsverlangsamung nach Sympatol wurde bisher nicht beschrieben. Da sie uns auffällig erschien, haben wir in einer Reihe von Untersuchungen, bei denen nur Blutdruckmessung und Pulszählung vorgenommen wurde, das Ergebnis durch einen anderen Untersucher kontrollieren lassen. Diese

in Tabelle 2 niedergelegten Ergebnisse stimmen mit den in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnissen überein.

Tabelle 1. Sympatolinjektionen.

Nr.	Name	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg		Minutenvolumen in l		Schlagvolumen in ccm		Pulsfrequenz pro Minute	
			vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
1	H.	0,12	110/82	115/90	2,24	5,01	28,0	66,8	80	75
2	Ka.	0,12	85/60	95/65	5,09	5,40	94,0	100,0	54	54
3	Vo.	0,12	102/68	106/77	2,96	3,34	51,0	64,2	58	52
4	W.	0,18	114/75	133/88	2,57	4,15	37,8	56,8	68	73
5	Ri.	0,18	123/92	141/96	1,82	3,68	15,8	33,8	115	109
6	Br.	0,18	102/82	105/75	2,12	2,61	25,2	32,6	84	80
7	Du.	0,18	80/62	84/62	2,11	2,30	31,5	36,0	67	64
8	Hi.	0,18	83/65	94/63	3,90	5,01	52,0	64,2	75	78
9	Bö.	0,18	80/60	85/62	2,35	3,54	36,2	52,8	65	67
10	Scha.	0,24	130/88	156/94	3,29	7,05	62,0	110,1	53	64
11	Tr.	0,24	113/73	120/76	4,71	3,78	71,4	62,2	66	61

Tabelle 2. Sympatolinjektionen.

Nr.	Name	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg		Pulsfrequenz pro Minute	
			vorher	nachher	vorher	nachher
1	Rü.	0,18	100/60	105/60	92	86
2	St.	0,18	140/60	160/75	60	58
3	Sch.	0,18	155/90	170/90	90	84
4	Schm.	0,18	115/80	110/60	76	68
5	Th.	0,18	110/60	120/65	72	68
6	Me.	0,18	125/65	130/70	62	64

Bei der Pulsverlangsamung handelt es sich nicht etwa, wie beim Adrenalin, um eine vorübergehende Phase, der eine Pulsbeschleunigung folgt, sondern die Pulsverlangsamung ist die einzige Veränderung, die überhaupt zu beobachten ist. Die Messungen des Minutenvolumens, des Blutdruckes usw. wurden alle 5 Minuten durchgeführt. Um die Tabellen nicht übermäßig auszudehnen, sind nur die Maximalwerte eingetragen. Diese Maximalwerte traten etwa 7—10 Minuten nach der Injektion auf. Die Wirkung des Sympatols hielt etwa 20 Minuten an.

Um den gleichen Effekt bei peroraler Verabreichung des Mittels zu erzielen, mußten große Dosen gegeben werden. Sie betrugen 0,5 bis 1,7 g. Unter 0,5 g konnten keine Veränderungen beobachtet werden, die mit Sicherheit außerhalb der Fehlergrenze der Methode lagen. Die Wir-

kung der peroralen Gaben auf Blutdruck, Pulsfrequenz, Minutenvolumen und Schlagvolumen geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3. Sympatol peroral.

Nr.	Name	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg		Minuten- volumen in l		Schlag- volumen in ccm		Puls- frequenz pro Minute		Amplituden- frequenz- produkt	
			vorher	nachher	vor- her	nach- her	vor- her	nach- her	vor- her	nach- her	vor- her	nach- her
1	Kü.	1,0	125/75	130/75	5,15	5,80	73,5	80,5	70	72	3500	3820
2	Schi.	1,0	150/75	150/80	2,57	3,80	38,4	71,8	67	53	4300	3230
3	Ge.	1,2	90/60	100/55	3,14	5,29	45,5	86,8	69	61	2770	3560
4	Schn.	1,5	150/75	160/90	4,03	7,39	68,4	132,0	59	56	3780	3130

Wir sehen also auch hier die Zunahme von Minuten- und Schlagvolumen, die Neigung zur Pulsverlangsamung und die geringe Wirkung auf den Blutdruck. In der letzten Spalte der Tabelle 3 ist das Amplitudenfrequenzprodukt beigelegt. Fall 2 und 4 zeigen, daß durch das Amplitudenfrequenzprodukt, wie schon eingangs gesagt wurde, auch die Richtung des Minutenvolumens nicht immer richtig wiedergegeben wird. Zur weiteren Kontrolle der Wirkung großer Gaben Sympatol auf Blutdruck und Pulsfrequenz, sowie der Dauer der Wirkung wurden ausgedehntere Untersuchungen durchgeführt, von denen ein Teil in Tabelle 4 wiedergegeben ist.

Die Tabelle 4 zeigt, daß selbst bei großen Gaben von 1,7 g, das sind 17 der im Handel befindlichen Tabletten, keine andere Wirkung auftritt als bei den niedrigen Dosen. Die großen Dosen wurden von allen Patienten ohne Nebenwirkungen vertragen. Aus unseren Versuchen müssen wir folgern, daß Sympatol nicht in zu kleinen Dosen gegeben werden darf, vor allem bei peroraler Applikation. Bei subkutaner Injektion empfiehlt sich eine Dosis von 0,12 g, bei peroralen Gaben eine solche von 0,5 g. Eine weitere Steigerung der einmaligen Gabe hat wenig Wert, da kaum ein wesentlich besserer Erfolg erzielt wird. Andererseits birgt eine höhere Dosierung keinerlei Gefahren in sich.

Die Versuche mit Sympatol bestätigen die Beobachtungen Trendelenburgs am Tier, die zeigen, daß das Herz mehr beeinflußt wird als die Peripherie. Sympatol entfaltet eine digitalisähnliche Wirkung. Es vergrößert das Schlagvolumen. Wir wissen aber aus den Untersuchungen von Kroetz (10), sowie von Graßmann u. Herzog (11) über die Digitaliswirkung, daß gerade die Schlagvolumenvergrößerung als wesentlichster Faktor der Kreislaufverbesserung anzusehen ist. Die Gefäßwirkung des Sympatols ist relativ gering.

Tabelle 4. Sympatol peroral.

Nr.	Name	Dosis in g	Art der Messung	Vorher	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.
1	Sa.	0,5	Druck Puls	115/65 72	— —	— —	125/65 63	— —	— —	110/75 69	— —
2	Se.	0,5	Druck Puls	150/75 57	— —	150/80 —	150/80 60	150/80 60	— —	— —	— —
3	Ma.	0,8	Druck Puls	85/55 56	90/65 54	— —	90/60 60	90/60 60	90/60 57	— —	— —
4	Se.	0,8	Druck Puls	110/65 75	110/70 72	110/75 72	100/70 75	100/65 75	— —	— —	— —
5	Schr.	1,0	Druck Puls	125/85 80	130/80 84	140/85 80	145/80 88	140/80 84	130/80 80	130/80 78	125/80 78
6	Kü.	1,0	Druck Puls	125/75 72	130/75 72	130/75 72	130/75 63	125/70 66	— —	— —	— —
7	Schi.	1,0	Druck Puls	150/80 60	155/85 60	160/95 66	160/95 63	155/90 66	150/80 60	— —	— —
8	Stü.	1,0	Druck Puls	120/80 63	120/80 63	110/80 63	110/80 66	— —	— —	— —	— —
9	Schn.	1,0	Druck Puls	150/85 64	150/85 64	145/75 64	150/80 64	— —	— —	— —	— —
10	Me.	1,2	Druck Puls	115/80 86	120/80 89	125/70 84	135/85 86	120/70 83	115/70 83	— —	— —
11	Ge.	1,2	Druck Puls	90/60 66	100/55 66	105/60 66	110/65 66	100/60 72	100/60 72	— —	— —
12	Ba.	1,2	Druck Puls	105/50 76	120/66 72	100/55 72	100/55 72	95/55 75	— —	— —	— —
13	Gl.	1,5	Druck Puls	100/65 68	100/65 68	120/75 60	110/60 68	110/60 68	— —	— —	— —
14	Schn.	1,5	Druck Puls	150/75 64	170/95 64	160/90 64	140/85 64	145/85 64	— —	— —	— —
15	Schn.	1,7	Druck Puls	145/70 64	140/75 60	140/75 60	145/75 64	— —	— —	— —	— —

Mit den experimentellen Untersuchungsbefunden stimmen unsere klinischen Beobachtungen über die Wirkung des Sympatols überein. Das Sympatol hat sich uns vor allem bei Fällen von Herzinsuffizienz außerordentlich gut bewährt. Man erzielt eine beachtenswerte Kreis-

laufverbesserung, ohne irgendwelche Komplikationen fürchten zu müssen.

Ein Fall, bei dem die Herzwirkung des Sympatols besonders eindrucksvoll war, sei ausführlicher erwähnt. Es handelt sich um eine 22jährige Schwangere, die zur Entbindung in die Frauenklinik eingeliefert wurde. Bei der Aufnahme fanden sich starke Ödeme im Gesicht und an den Beinen. Der Harn enthielt 20 pro Mille Eiweiß, massenhaft Erythrocyten und granulierte Zylinder. Der Blutdruck betrug 150/115 mm Hg. Kurz nach der Aufnahme kam es zu einem eklampthischen Anfall. Nach mehreren Stunden konnte die Patientin entbunden werden. Etwa 7 Stunden nach der Geburt hatte der Blutdruck immer noch eine Höhe von 160/105. Der Kreislauf wurde schlechter. Es entstand ein starkes Lungenödem, das durch die üblichen Therapeutika nicht beseitigt werden konnte. Patientin bekam nun zuerst halbstündlich, dann stündlich 0,06 g Sympatol subkutan. Im Laufe von etwa 5 Stunden besserte sich der Zustand zusehends. Der Puls sank von 140 auf 88. Er wurde voll und weniger gespannt. Der Blutdruck sank auf 135/95 mm Hg. Das Lungenödem verschwand. Da sonst keine Therapie angewandt wurde, müssen wir die Besserung auf die Wirkung des Sympatols zurückführen.

Nach unseren experimentellen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen läßt sich also sagen, daß wir in dem p-Sympatol ein Kreislaufmittel mit mäßiger Gefäßwirkung und ausgezeichneter Herzwirkung besitzen.

Außer dem p-Sympatol wurde von der Firma Boehringer noch ein weiteres Präparat hergestellt, das sich vom Sympatol lediglich durch die Stellung der OH-Gruppe im Ring unterscheidet. Die OH-Gruppe steht in Metastellung (s. Abbildung auf S. 401). Das m-Sympatol befindet sich nicht im Handel. Die Kreislaufwirkungen des m-Sympatols wurden von Kuschinsky u. Oberdisse (12) im Tierexperiment geprüft. Über die Wirkung auf den menschlichen Kreislauf liegen meines Wissens nach keine Untersuchungen vor. Kuschinsky u. Oberdisse fanden, daß m-Sympatol bei der Katze eine adrenalinähnliche Blutdruckerhöhung hervorruft. Die Wirksamkeit des Adrenalins, im Vergleich zu m-Sympatol, verhält sich wie 15:1. Bei wiederholten Injektionen ließ sich immer wieder die gleiche Wirkung erzielen. Beim m-Sympatol ist die Herzwirkung im Verhältnis zur Gefäßwirkung größer als beim Adrenalin, aber geringer als beim p-Sympatol. Die Spannweite zwischen therapeutischen und toxischen Dosen ist nach den Erfahrungen der Autoren größer als beim Adrenalin.

Bei unseren Versuchen mit m-Sympatol am Menschen gingen wir in gleicher Weise vor, wie bei der Prüfung des p-Sympatols. Es wurde mit gleicher Methodik die Wirksamkeit des Mittels auf Blutdruck, Puls, Minuten- und Schlagvolumen festgestellt, und zwar, sowohl nach subkutaner wie peroraler Medikation. Die Wirkung subkutan einverleibter

Dosen ist aus Tabelle 5 ersichtlich. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß bei Dosen von 8 mg eine optimale Wirkung erzeugt wurde. Diese Wirkung setzte nach etwa 7—10 Minuten ein. Auch in der Tabelle 5 sind nur die Maximalwerte eingetragen. Schon diese ersten wenigen Zahlen zeigen, daß die Wirksamkeit des Mittels bei den einzelnen Versuchspersonen sehr stark wechselt, eine Beobachtung, die bei den Untersuchungen nach peroralen Gaben noch ganz besonders zutage trat. Der Druckanstieg nach m-Sympatol ist deutlicher als beim p-Sympatol. Die

Tabelle 5. Meta-Sympatolinjektionen.

Nr.	Name	Dosis in mg	Blutdruck in mm Hg		Minutenvolumen in l		Schlagvolumen in cem		Pulsfrequenz pro Minute	
			vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
1	Se.	8	97/63	120/80	5,17	4,22	94	103	55	41
2	M.	8	100/64	102/59	4,29	4,29	64	67	67	64
3	Fi.	8	92/67	104/65	3,92	2,58	74	60	53	43
4	Hi.	8	86/67	92/65	3,29	3,31	47	46	70	72

Einwirkung auf das Schlagvolumen war bei den Versuchen in Tabelle 5 nicht ganz einheitlich. Bei der Dosis von 8 mg scheint das Schlagvolumen nicht wesentlich geändert zu werden. Die deutlichste Wirkung ist bei der Pulsfrequenz zu beobachten. Hier kommt es oft zu einer starken Verlangsamung. Durch diese Verlangsamung, bei wenig verändertem Schlagvolumen, wird eine Verkleinerung des Minutenvolumens bedingt. Deutlicher treten diese Verhältnisse in Tabelle 6 hervor, in der die Kreislaufänderungen nach peroralen Gaben von m-Sympatol wiedergegeben sind.

Tabelle 6. Meta-Sympatol peroral.

Nr.	Name	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg		Minuten- volumen in l		Schlag- volumen in cem		Puls- frequenz		Amplituden- frequenz- produkt	
			vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
1	Sch.	0,125	150/80	180/90	3,50	3,08	60,4	59,2	58	52	6100	6680
2	Stü.	0,200	105/75	135/90	3,95	2,54	63,7	59,0	62	43	3330	3980
3	Ba.	0,200	110/70	120/80	4,35	3,55	52,4	48,0	83	74	4450	4000
4	Ge.	0,200	105/65	140/90	3,67	3,18	60,1	67,6	61	47	4700	4400
5	Mä.	0,200	90/60	150/95	4,40	4,47	64,7	106,4	68	42	4000	4480
6	He.	0,200	100/67	135/90	4,91	4,55	83,3	101,0	59	45	4220	3980
7	Kü.	0,250	120/75	155/100	5,03	4,66	70,9	95,1	71	49	4600	4300
8	Br.	0,250	115/75	140/80	8,10	7,35	112,5	163,3	72	45	4220	5450
9	Ba.	0,300	95/70	110/90	4,30	3,09	53,7	41,8	80	74	2630	1820
10	Ba.	0,400	110/65	170/100	6,72	4,08	85,0	104,6	79	39	5120	5200

Die oral verabfolgten Dosen bewegten sich zwischen 0,125 und 0,4 g. Man ersieht aus Tabelle 6, daß das Schlagvolumen um so größer ist, je kleiner die Pulsfrequenz ist. Ob eine direkte Wirkung auf die Hubhöhe des Ventrikels vorhanden ist, läßt sich aus den Versuchen nicht ohne weiteres schließen. Das größere Schlagvolumen ist notwendig, um bei der langsamen Frequenz noch ein hinreichendes Minutenvolumen aufrecht zu erhalten. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich, wie beim Herzblock. Man könnte das große Schlagvolumen als einen Kompensationsvorgang für die abnorme Pulsverlangsamung auffassen. Bei den Fällen, die nicht mit starker Pulsverlangsamung reagierten, sieht man eher eine Verminderung des Schlagvolumens, so daß man nach diesen Feststellungen eine wesentliche Herzwirkung des m-Sympatols nicht annehmen kann. Sicherlich ist die Herzwirkung weitaus geringer als die des p-Sympatols. Wenn eine Herzwirkung überhaupt vorhanden ist, so kann sie nicht zur Geltung kommen, da die Wirkung auf die Pulsfrequenz fast stets eine Verminderung des Minutenvolumens hervorruft. In Tabelle 6 ist eine Spalte mit dem Amplitudenfrequenzprodukt beigegeben. Die Fälle 1, 2, 8 und 10 zeigen deutlich, wie das Amplitudenfrequenzprodukt eine andere Richtung anzeigt, als sie der wirklichen Änderung des Minutenvolumens entspricht. Um dem Einwand zu begegnen, es könnten eventuell die mittels der Broemser'schen Methode gewonnenen Werte falsch sein, wurde in einigen Fällen das Minutenvolumen auch mit der Grollmanschen Azetylenmethode bestimmt. Die Versuche sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7.

Nr.	Name	Dosis in g	Minutenvolumen in l	
			vorher	nachher
1	Ba.	0,2	4,12	4,09
2	Ba.	0,3	4,50	3,88
3	Ba.	0,4	4,38	2,60
4	Ar.	0,2	3,96	3,19
5	Mai.	0,2	4,52	2,64
6	He.	0,15	3,80	3,62
7	He.	0,2	3,95	2,36

Auch hier sehen wir also stets eine Verkleinerung des Minutenvolumens. Versuch 2 und 3 sind zu gleicher Zeit gemacht, wie Versuch 9 und 10 in Tabelle 6. Hier bestätigt die Azetylenmethode die durch die Broemser'sche Methode ermittelte Richtungsänderung des Minutenvolumens. Das Amplitudenfrequenzprodukt in Versuch 10.

Tabelle 6, ist demnach ganz sicher falsch. Aus Tabelle 7 ist dann weiter zu ersehen, daß bei der gleichen Versuchsperson (Nr. 1—3), mit steigender Dosis, das Minutenvolumen kleiner wird.

Ein ganz besonderes Interesse verdient die durch das m-Sympatol hervorgerufene starke Pulsverlangsamung. Nach elektrokardiographischen Aufzeichnungen handelt es sich, trotz der sehr niedrigen Zahlen, um reine Sinusbradykardien. Die niedrigste von uns beobachtete Pulszahl betrug 39 pro Minute.

Auch beim Adrenalin beobachtet man Pulsverlangsamungen. Diese Pulsverlangsamungen sind aber nur vorübergehend. Es folgt ihnen eine Frequenzsteigerung. Beim m-Sympatol dagegen ist die Pulsverlangsamung während der ganzen Wirkungsperiode vorhanden. Um diese Erscheinungen genauer zu beobachten, wurde in einer größeren Reihe von Versuchen Puls- und Blutdruckmessung durchgeführt. Ein Teil dieser Reihenuntersuchung wird durch Tabelle 8 wiedergegeben.

Die Erklärung für die Entstehung der Pulsverlangsamung beim Adrenalin, die zuerst von Oliver u. Schäfer (13) beschrieben wurde, ist nicht einheitlich. Während Neujeau (14), Brown (15), Heinekamp (16) u. a. glauben, daß das Adrenalin direkt auf das Vaguszentrum wirkt, sind Biedl u. Reiner (17), Cyon (18) u. a. der Ansicht, daß das Adrenalin primär eine Drucksteigerung hervorruft, und daß sekundär durch den erhöhten Druck im Gehirn eine Vaguswirkung erzeugt wird. Auch Kisch (19) glaubt aus seinen Versuchen schließen zu müssen, daß die Vaguswirkung über den Umweg der Blutdrucksteigerung zustande kommt. Dresel (20) glaubt, daß die Vaguswirkung durch Beeinflussung eines höheren Zentrums zwischen Striatum und vorderen vier Hügeln entsteht.

Da beim m-Sympatol auch dann deutliche Pulsverlangsamungen zu beobachten sind, wenn nur eine ganz geringe oder gar keine Blutdrucksteigerung vorhanden ist, wie z. B. bei Versuch 15, 16 und 17 der Tabelle 8, muß man annehmen, daß zum mindesten bei diesem Präparat eine direkte Einwirkung auf das Vaguszentrum erfolgt. Die Entstehung der Pulsverlangsamung, auf dem Umwege über die Drucksteigerung, ist also nicht möglich. Neben der Tatsache, daß Pulsverlangsamungen auch dann eintreten, wenn kaum eine Drucksteigerung vorhanden ist, spricht für den direkten Angriff, auch die aus Tabelle 8 ersichtliche Beobachtung, daß zwischen Druckhöhe und Pulszahl keinerlei Beziehungen bestehen. Diese Erfahrungen mit m-Sympatol lassen die Vermutung aufkommen, ob nicht diejenigen Autoren recht haben, die auch für das Adrenalin eine direkte Wirkung auf das Vaguszentrum annehmen.

Tabelle 8.

Nr.	Name	Dosis in g	Art der Messung	Vorher	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 90 Min.
1	Schi.	0,13	Druck Puls	150/80 —	155/80 —	180/90 —	160/80 —	160/90 —	160/80 —	— —	— —	— —
2	Ka.	0,15	Druck Puls	120/90 —	170/100 —	185/100 —	145/90 —	— —	— —	— —	— —	— —
3	Stü.	0,20	Druck Puls	105/75 —	110/80 —	145/90 —	145/90 —	150/90 —	140/90 —	120/80 —	— —	— —
4	Stü.	0,20	Druck Puls	105/75 —	100/75 —	130/85 —	135/90 —	145/90 —	135/85 —	135/85 —	105/80 —	— —
5	Ge.	0,20	Druck Puls	105/60 —	105/60 —	140/90 —	155/100 —	160/95 —	130/85 —	110/75 —	— —	— —
6	Ba.	0,20	Druck Puls	95/50 —	105/65 —	130/75 —	100/85 —	145/85 —	140/80 —	125/80 —	— —	— —
7	Ar.	0,20	Druck Puls	100/75 —	100/70 —	130/85 —	145/85 —	145/90 —	145/80 —	135/80 —	— —	— —
8	Mai.	0,20	Druck Puls	90/60 —	110/70 —	150/95 —	160/95 —	155/95 —	— —	— —	— —	— —
9	Ma.	0,20	Druck Puls	105/70 —	140/95 —	150/95 —	190/100 —	200/105 —	190/105 —	105/95 —	105/95 —	— —
10	Mai.	0,25	Druck Puls	80/55 —	95/65 —	110/75 —	125/75 —	115/75 —	110/70 —	85/60 —	— —	— —
11	Hü.	0,25	Druck Puls	120/75 —	120/80 —	120/80 —	155/100 —	180/100 —	190/100 —	200/100 —	200/115 —	140/90 —
12	Ge.	0,25	Druck Puls	110/65 —	170/110 —	200/100 —	180/90 —	130/80 —	— —	— —	— —	— —
13	Schr.	0,40	Druck Puls	110/80 78	160/100 75	200/110 69	175/110 66	165/105 69	165/110 72	155/100 75	140/95 75	120/75 81
14	Ba.	0,40	Druck Puls	110/65 80	125/75 72	135/80 52	145/90 56	145/95 48	170/100 44	170/95 44	— —	— —
15	Se.	0,13	Druck Puls	105/65 75	100/65 75	100/70 51	110/75 44	105/70 45	110/75 76	110/70 75	— —	— —
16	Gle.	0,20	Druck Puls	120/75 72	120/70 64	120/75 52	130/80 42	135/90 52	125/80 52	120/75 56	— —	— —
17	Br.	0,15	Druck Puls	125/85 68	120/80 68	125/80 48	130/80 56	125/85 64	— —	— —	— —	— —

Auffallend bei der Verabreichung von m-Sympatol ist der Umstand, daß die einzelnen Individuen auf die gleiche Dosis außerordentlich verschieden reagieren. Während z. B. bei der Versuchsperson 2, in Tabelle 8, schon bei 0,15 g eine Drucksteigerung von 120 auf 185 mm Hg eintritt, beträgt die Drucksteigerung bei Versuchsperson 9, in Tabelle 6, nach einer Gabe von 0,3 g nur 15 mm Hg. Weiterhin steigt beispielsweise bei Versuch 8, in Tabelle 8, der Druck nach 0,2 g um 70 mm Hg, während bei Versuch 10, in Tabelle 8, bei der gleichen Versuchsperson nach 0,25 g der Druck nur 45 mm steigt. Die Reaktion hängt also offenbar von der jeweiligen vegetativen Veranlagung ab. Damit aber wird die therapeutische Wirkungsweise des Mittels erheblich beschränkt. In Fall 1 der Tabelle 8, sahen wir nach den geringen Gaben von 0,13 g eine Bigeminie auftreten, während bei den Fällen 13 und 14, in Tabelle 8, keinerlei Rhythmusstörungen zu beobachten waren, obwohl hier die dreifache Menge gegeben wurde. Das m-Sympatol zeigt also sehr ähnliche Eigenschaften wie das Adrenalin.

Nach den vorliegenden Untersuchungen handelt es sich demnach beim m-Sympatol um eine Substanz mit vorwiegender Gefäßwirkung. Eine direkte Herzwirkung ist kaum zu beobachten. Man wird das m-Sympatol da mit Vorteil anwenden, wo eine periphere Wirkung erzielt werden soll. Es ist auf die gleiche Stufe zu bringen mit Ephedrin und Ephetonin und hat wie diese, gegenüber dem Adrenalin, den Vorteil einer länger anhaltenden Wirkung, sowie der peroralen Applikationsmöglichkeit.

Zusammenfassung.

In Reihenversuchen wurde die Wirkung von p- und m-Sympatol auf den Kreislauf des Menschen untersucht. Als Methode verwandten wir dabei die Broemserse Methode zur Minutenvolumenbestimmung, sowie die Azetylenmethode von Grollman. Mit den hierdurch gewonnenen Ergebnissen wurde das Amplitudenfrequenzprodukt verglichen. Hierbei zeigte es sich, daß das Amplitudenfrequenzprodukt auch hinsichtlich der Richtungsänderung des Minutenvolumens unzuverlässig ist.

Sympatol wurde parenteral und oral zugeführt. Als optimale Dosis für die Veränderungen seitens des Minuten- und Schlagvolumens wurde bei subkutaner Applikation eine solche von 0,12 g, für die orale eine Dosis von 0,5 g gefunden. Das Sympatol steigert den Blutdruck nur sehr wenig oder gar nicht. Der Puls wird ebenfalls kaum beeinflußt. Die Pulsfrequenz zeigt eine Tendenz zur Abnahme. p-Sympatol erzeugt

deutliche Vergrößerung des Minuten- und Schlagvolumens. Es hat eine digitalisähnliche Wirkung. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist die Gefäßwirkung dagegen gering. Diesen experimentellen Befunden entsprechend sahen wir klinisch eine ausgezeichnete Wirkung bei Herzinsuffizienz und vor allem bei einem Fall von Lungenödem. Bei Dosen bis zu 1,7 g konnten keinerlei unangenehme Nebenerscheinungen beobachtet werden.

Das m-Sympatol, ein nicht im Handel befindlicher Arzneikörper, unterscheidet sich in seiner Wirkung sehr wesentlich vom p-Sympatol. Es erzeugt deutliche Blutdrucksteigerung und hochgradige Pulsverlangsamung. Durch die starke Pulsverlangsamung wird das Minutenvolumen, trotz des erhöhten Schlagvolumens, verkleinert. Das große Schlagvolumen ist lediglich ein Kompensationsmechanismus. Die Vergrößerung kann nicht auf das m-Sympatol zurückgeführt werden, da bei Fällen ohne Pulsverlangsamung keine Schlagvolumenvergrößerung zu beobachten ist. Das m-Sympatol hat eine starke Gefäßwirkung und eine geringe Herzwirkung. Es hat ähnliche Eigenschaften wie Ephetonin. Das Präparat wirkt viel leichter toxisch als das p-Sympatol. Die Wirkung auf verschiedene Versuchspersonen ist sehr ungleichmäßig.

Literatur.

1. Trendelenburg: Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 47. Kuschinsky: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **156** (1930). — 2. Hochrein u. Keller: Ebenda **156** (1930). — 3. Bier, A.: Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 49. — 4. Schottmüller: Ebenda **1931**, 1401. — 5. Simmel: Fortschr. Ther. **1931**, 600. — 6. Tiefensee: Münch. med. Wschr. **1931**, 1824. — 7. Kottlors u. Faust: Med. Klin. **1931**, Nr 13, 471. — 8. Baumann: Z. Kreislaufforsch. **1930**, Nr 18, 610. — 9. Hartl: Klin. Wschr. **1932**. — 10. Kroetz: Ebenda **1930**, Nr 9. — 11. Graßmann u. Herzog: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163** (1931). — 12. Kuschinsky u. Oberdisse: Ebenda **162** (1931). — 13. Oliver u. Schäfer: J. of Physiol. **16** (1894). — 14. Neujeau: Arch. internat. Pharmacodynamie **13** (1904). — 15. Brown: J. of Pharmacol. **8** (1916). — 16. Heinekamp: Ebenda **14** (1920). — 17. Biedl u. Reiner: Pflügers Arch. **73** (1889). — 18. Cyon: Ebenda **77** (1899). — 19. Kisch, Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **7**, Teil 1. — 20. Dresel: Z. exper. Med. **37** (1923).

Lebenslauf.

Ich, Helene Flecken, preußischer Staatsangehörigkeit und katholischer Religion, bin in St. Avold (Lothringen) am 23. Januar 1908 als Tochter des Obergeringieurs Carl Flecken und seiner Ehefrau Magdalene geb. Klinkenberg geboren. Am 27. Februar 1927 legte ich die Reifeprüfung ab an der realgymnasialen Studienanstalt St. Ursula zu Aachen. Im Sommersemester 1927 bezog ich als Studierende der Medizin die Universität in Bonn für die beiden ersten Semester. Im dritten Semester studierte ich in München und kehrte darauf wieder nach Bonn zurück. An der Universität in Bonn bestand ich nach weiteren zwei Semestern am 25. Juli 1929 das Physikum. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, Düsseldorf und die vier letzten in Freiburg i. Br.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozent Dr. Baumann, auf dessen Anregung hin und unter dessen zuvorkommender, stets hilfsbereiter Leitung die vorliegende Arbeit entstanden ist.

